



# NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

## Alirocumab y Evolocumab como nuevo tratamiento para la dislipemia

Del Río Ortega P.; Vega Martín E.

Departamento de Farmacología y Farmacognosia. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

### RESUMEN

La dislipemia es una de las principales consecuencias de la obesidad. Las estatinas están consideradas como un tratamiento seguro y eficaz de esta patología pero en ciertas situaciones clínicas el riesgo cardiovascular todavía permanece. Sin embargo, anticuerpos monoclonales como alirocumab y evolocumab se han introducido recientemente en el mercado. Su diana terapéutica es la PCSK9, una proteína que regula la degradación del receptor LDL bloqueando la eliminación del colesterol de la sangre. La inhibición de la PCSK9 incrementará proporcionalmente los R-LDL y disminuirá los niveles de colesterol LDL. Discutiremos los beneficios de estas alternativas farmacológicas usando como base ensayos clínicos que han sido desarrollados en dos programas importantes.

### INTRODUCCIÓN

#### OBESIDAD

#### COMPLICACIONES

Causas: Factores genéticos, metabólicos, socioeconómicos, psicológicos... y malos hábitos de vida.

#### Definición

Alteración de los niveles de lípidos en sangre, principalmente colesterol y triglicéridos (TG). Dado que el colesterol no es hidrosoluble, este circula en sangre unido a complejos de lipoproteínas.

#### Proteínas transportadoras

LDL: transportan el colesterol hacia las células del cuerpo.

HDL: Llevan el colesterol desde las células hacia el hígado.

VLDL: Exportan los triglicéridos sintetizados por el hígado que exceden las necesidades

#### DISLIPEMIA

#### Prevalencia

- Europa: 54%
- América: 48%

#### Tratamiento

1. Suplementos dietéticos y alimentos funcionales
2. Fármacos antidislipémicos orientados a disminuir el cLDL
3. Fármacos para tratar el colesterol unido a las HDL
4. Fármacos para disminuir los TH
5. Nuevos fármacos inhibidores de la PCSK9

### OBJETIVO

Revisión bibliográfica de los nuevos fármacos, alirocumab y evolocumab, que actúan inhibiendo la PCSK9, una proteína que reduce la capacidad del hígado de eliminar el C-LDL de la sangre.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Documentación relativa a los ensayos clínicos llevados a cabo con dichos fármacos así como la ficha técnica elaborada tras su autorización de comercialización.

### NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

	ALIROCUMAB	EOLOCUMAB
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	Praluent®	Repatha®
<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>	Jeringa/pluma precargada 75. 150mg/ml	Jeringa precargada 140 mg/ml
<b>POSOLOGÍA</b>	-75 mg sc/2 semanas -Pacientes con alta reducciones del C-LDL: 150 mg sc/2 semanas	-Adultos con hipercolesterolemia 1ª y dislipemia mixta: 140 mg/2 semanas o 420 mg/mes. -Adultos, mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar - tica: dosis inicial 420 mg/mes. s de 12 semanas de tratamiento, 420 mg/2semanas. -Los pacientes que reciban resis: 420 mg/2semanas.
<b>INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS</b>	No se preveen interacciones con otros medicamentos.	No se preveen interacciones con otros medicamentos.
<b>RECOMENDACIONES</b>	-No en embarazo -Interrumpir lactancia o interrumpir tratamiento -No datos relativos a RA sobre fertilidad en humanos	-No en embarazo -Interrumpir lactancia o interrumpir tratamiento -No datos relativos a RA sobre fertilidad en humanos
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	-Frecuentes: Signos y síntomas del tracto respiratorio superior, prurito y reacciones en la zona de inyección -Raras: Hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, eccema numular	-Frecuentes: Gripe, nasofaringitis, infección respiratoria del tracto superior, erupción cutánea, náuseas, dolor de espalda, artralgia y reacciones en la zona de inyección. -Poco frecuentes: Urticaria
<b>PRECIO</b>	\$ 40 por día o \$ 14.600 (13.380€ aprox) por año	\$ 542 para un solo uso de 140 mg o \$ 14.000 (12,800€ aprox) al año

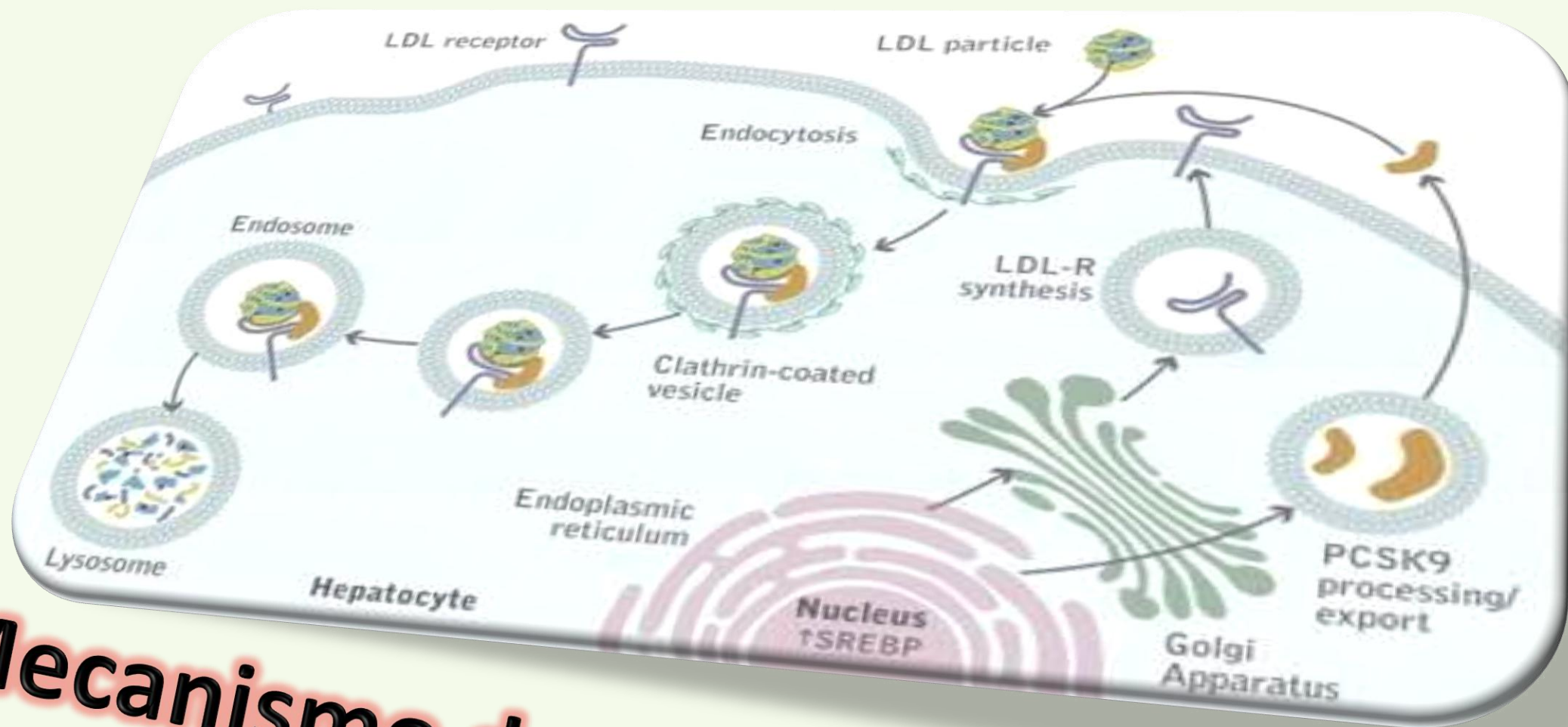
### DISCUSIÓN

- **Alirocumab:** Produjo una reducción sostenida y sólida de los niveles de C-LDL frente a placebo o ezetimiba cuando se añadía al tratamiento habitual, que incluía la dosis máxima tolerada de estatinas.
- Presentó una tolerabilidad en general y perfil de seguridad aceptable.
- **Evolocumab:** Demostró reducciones considerables en los niveles de C-LDL con cambios benéficos en otros parámetros lipídicos en pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipemia mixta.
- Redujo el C-LDL entre 55 y 75% aproximadamente en comparación con placebo y entre 35 y 45 % aproximadamente en comparación con ezetimiba. En pacientes con HF homocigota, evolocumab produjo una reducción significativa del C-LDL, en torno de 15 a 30%, en comparación con placebo.

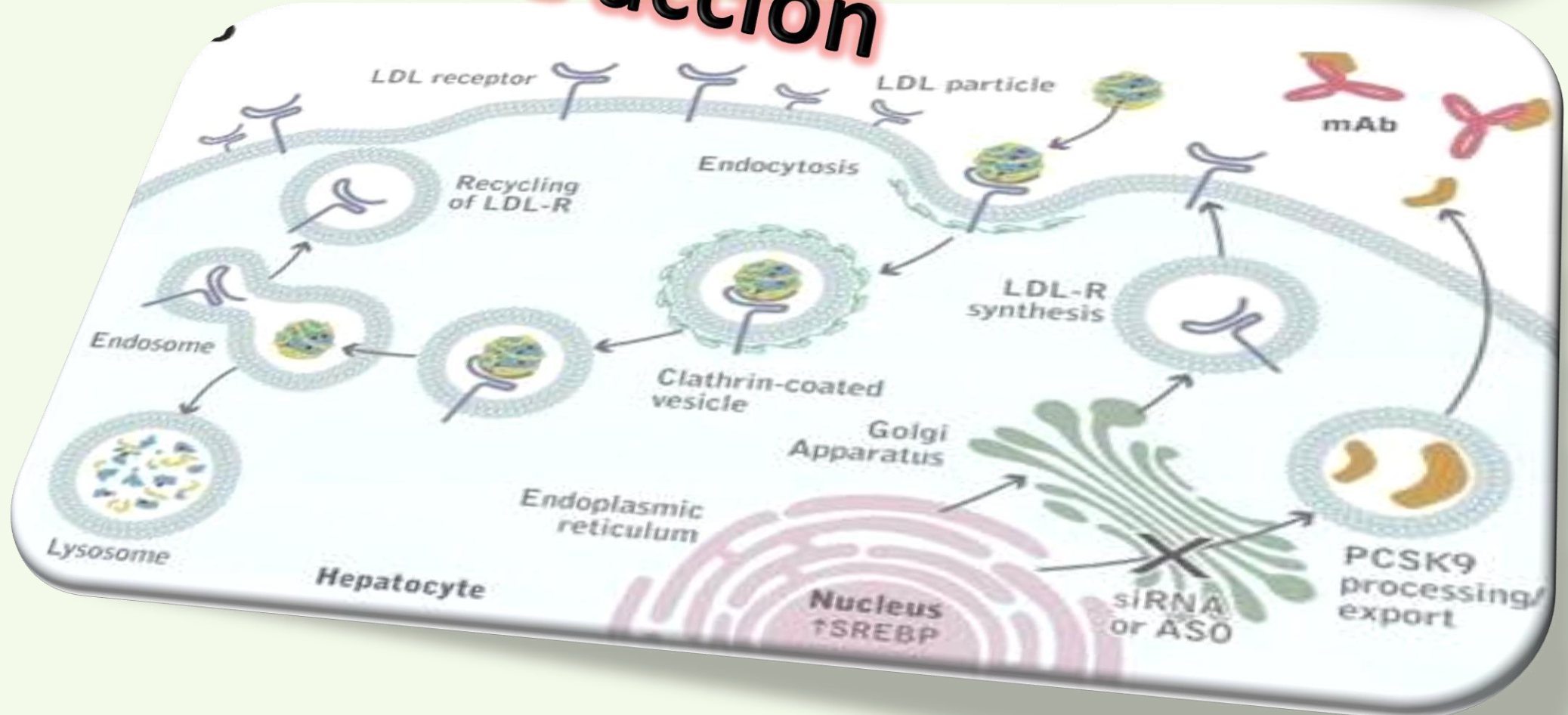
### CONCLUSIÓN

Las nuevas estrategias farmacológicas aprobadas recientemente han demostrado tener una eficacia terapéutica adecuada representando una alternativa para el tratamiento de la dislipemia y con ello complementar la acción de los fármacos tradicionales.

En un futuro se prevee una reducción del valor económico de estos anticuerpos y por lo tanto una ventaja en cuanto a su utilización.



## Mecanismo de acción



Nombre	Estado	Tipo	Medicación	Otros fármacos	Duración	Criterios de inclusión*	Criterios de exclusión
CHOICE I (N=803)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	C/s estatinas	56 semanas	Pacientes con colesterol LDL > 70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes con LDL > 100mg/dl y con moderado riesgo CV	Pacientes con alguna enfermedad cardíaca, que sean VIH+ o que presenten cualquier otra anomalía clínica
CHOICE II (N=233)	Activo. Sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Sin estatinas	24 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia primaria que reciben como tratamiento ezetimiba, fibratos o solo dieta.	LDL > 70 mg/dl con alto riesgo CV e intolerantes a estatinas; LDL > 100mg/dl y alto y moderado riesgo CV; LDL > 160mg/dl que no reciben estatinas
OLE (N=1000)	Activo. Sin reclutación	Abierto, un solo grupo	Alirocumab	Con estatinas	120 semanas	Mujeres y hombres con hipercolesterolemia familiar heterocigota (heFH)	Pacientes que presenten cualquier interrupción en el tratamiento
LONG TERM (N=2341)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Con estatinas	20 meses	Pacientes con hipercolesterolemia (270mg/dl) con elevado riesgo CV o pacientes con heFH con o sin elevado riesgo CV	Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (hoFH)
COMBO I (N=316)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Con estatinas	14 meses	Pacientes con colesterol LDL > 70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL > 100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL > 70mg/dl, LDL < 100 mg/dl que tengan una historia documentada de enf CV. Pacientes que no tengan un tratamiento estable con estatinas o fibratos
COMBO II (N=720)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Ezetimiba	Con estatinas	26 meses	Pacientes con colesterol LDL > 70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL > 100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL > 70mg/dl, LDL < 100 mg/dl que tengan una historia documentada de enf CV. Pacientes que no tengan un tratamiento estable con estatinas o fibratos
FH I (N=486)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Con estatinas	20 meses	Pacientes con heFH. Pacientes que tendrán colesterol LDL > 70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL > 100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL > 70mg/dl, con enf CV, LDL < 100 mg/dl sin enf CV. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota
FH II (N=249)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Con estatinas	20 meses	Pacientes con heFH. Pacientes que tendrán colesterol LDL > 70mg/dl y alto riesgo CV o pacientes que tendrán LDL > 100mg/dl y no tienen elevado riesgo CV	LDL > 70mg/dl, con enf CV, LDL < 100 mg/dl sin enf CV. Pacientes sin diagnóstico de heFH. Pacientes que toman otras estatinas. Pacientes que toman fibratos o productos nutracéuticos...
HIGH FH (N=107)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Con estatinas	88 semanas	Pacientes con heFH (LDL > 160mg/dl) que no están controlados con otros fármacos	LDL > 160 mg/dl TG > 400 mg/dl
MONO (N=103)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Ezetimiba	Sin estatinas	34 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia y moderado riesgo CV	Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. LDL < 100 mg/dl o > 190mg/dl TG > 400mg/dl
ALTERNATIVE (N=314)	Activo. Sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Ezetimiba	Sin estatinas	39 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia y LDL > 70mg/dl y elevado riesgo CV o LDL > 100mg/dl y alto o moderado riesgo CV	Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota LDL > 70 mg/dl y alto riesgo CV LDL < 100mg/dl y alto o moderado riesgo CV y pacientes que hayan sufrido un accidente CV hace menos de 10 años
OPTION I (N=355)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Ezetimiba	Con estatinas	34 semanas	Pacientes en los que ha fracasado el tto con estatinas	LDL > 250mg/dl, con enf CV, LDL < 100 mg/dl sin enf CV LDL < 100mg/dl sin enf CV TG > 400mg/dl. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y que toman otras estatinas dif a atorvastatina
OPTION II (N=305)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Ezetimiba	Con estatinas	40 semanas	Pacientes con hipercolesterolemia o pacientes con heFH con o sin riesgo CV con enf CV documentada o riesgo de enf coronaria	LDL > 70 mg/dl, con enf CV LDL < 100mg/dl sin enf CV TG > 400mg/dl. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, con una enf cardíaca reciente...
NIPPON (N=159 aprox)	Sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo/ Ezetimiba	Con estatinas	12 semanas	Pacientes con heFH o non-FH con uno más factores de riesgo CV: pacientes con dislipidemia hepática, hipotiroidismo, diabetes nefrótica...	LDL < 100mg/dl con enf CV LDL < 120mg/dl, con enf CV u otros fac de riesgo. Pacientes que toman otras estatinas y otros fibratos. TG > 400mg/dl. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota
ESCAPE (N=63)	Reclutando pacientes	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Sin estatinas	12 semanas	Pacientes con heFH o en actual tratamiento de reducción del LDL, afección semanal o cada dos semanas.	LDL > 70mg/dl, con enf CV LDL < 100mg/dl sin enf CV TG > 400mg/dl. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y que toman otras estatinas dif a atorvastatina
OUTCOMES (N=18000)	Reclutando pacientes	Aleatorizado, doble ciego	Alirocumab/ Placebo	Con estatinas	64 meses	Pacientes mayores de 40 años que sufrieron un accidente coronario en las pasadas 12 semanas. Pacientes con LDL > 70mg/dl	Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, con una enf cardíaca reciente...

Nombre	Estado	Tipo	Medicación	Otros fármacos	Duración	Criterios de inclusión*	Criterios de exclusión*
MENDEL-2 (N=614)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y ezetimiba	Evolocumab/ Placebo	Con estatinas	3 meses	18-80 años con LDL > 190 mg/dl y < 190 mg/dl, TG < 400 mg/dl, y riesgo > 10% de sufrir una enf coronaria de Framingham de 10 años.	IC NYHA III o IV; con arritmia cardíaca / HT / DM1 / DM2 / hiipo / hipertiro-dismo no controlados.
RUTHERFORD-2 (N= 329)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Placebo	Sin estatinas	25 meses	18 a < 80 años, heFH y en ayuno LDL > 100 mg / dl y TG < 400 mg / dl.	HoFH, IC NYHA III o IV; arritmia cardíaca / HT / DM1 / DM2 / hiipo / hipertiroidismo no controlados.
GAUSS-1 (N=160)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, comparado con ezetimiba	Evolocumab/ Ezetimiba	Sin estatinas	11 meses	18 a < 75 años, con 1/dosis bajas de estatina estables durante > 4 semanas, con terapia hipolipemiente estable antes de la inscripción; TG en ayunas < 400 mg / dl.	IC NYHA III o IV; arritmia cardíaca / HT no controlada; con infarto de miocardio, angina inestable, DM1 / DM2.
GAUSS-2 (N=307)	Completado	Aleatorizado, doble ciego	Evolocumab/ Ezetimiba	Sin estatinas	10 meses	18 a < 80 años, intoleran-tes a 1/2 estatinas, TG en ayunas < 400 mg / dl.	IC NYHA III o IV; con arritmia cardíaca / HT / DM1 / DM2 / hiipo / hipertiroidismo no controlados.
TAUSSIG (N=300)	Activo, sin reclutación	Activo, comparando grupos paralelamente	Evolocumab	Sin estatinas	81 meses	> 12 a < 80 años, hipercolesterolemia familiar, LDL > 130 mg/dl en enf. Corono-aria o LDL > 100 mg / dl en cardiopatía coronaria; TG ayunas < 400 mg / dl.	IC NYHA clase III o IV, infarto de miocardio, angina inestable; cirugía pro-gramada / revascularización cardíaca; arritmia cardíaca / HT no controladas.
TESLA (N=58)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Placebo	Sin estatinas	21 meses	> 12 a < 80 años, HoFH; terapias hipolipemientes estables durante > 4 semanas; LDL > 130 mg / dl; TG < 400 mg / dl.	NYHA clase III o IV; infarto de miocardio, angina inestable; cirugía pro-gramada / revascularización cardíaca; arritmia cardíaca / HT no controladas...
FLOREY (N= 89)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Placebo	Con estatinas	8 meses	En ayuno LDL > 100 mg / dl y < 190 mg / dl; y TG < 150 mg / dl; IMC entre 18.0 y 32.0 kg / m²; 30% o menos de riesgo de Framingham.	En tto. con fármacos reguladores de lípidos en los 3 últimos meses anteriores a la selección; DM, HT no controlada...
FOURIER (N= 27564)	Activo, sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Placebo	Con estatinas	46 meses	> 40 a < 85 años, ante- cedentes de enf. CV, LDL en ayuno > 70 mg / dl o no-HDL > 100 mg / dl; TG en ayunas < 400 mg / dl.	NYHA clase IV o IV; HT / taquicardia ventricular no controlada; hipertiroidismo no tratado o hipertiroidismo; hipercolesterolemia familiar homocigota;
OSLER-2 (N= 3681)	Activo, sin reclutación	Abierto, aleatorizado, con grupos paralelos	Evolocumab	Sin estatinas	52 meses	Completar un estudio familiar calificatorio sobre el evolocumab.	Condición médica inestable, participar en otro estudio médico, cierta sensibilidad a algunos productos durante la toma de evolocumab...
LAPLACE-2 (N= 1896)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y ezetimiba	Evolocumab/ Ezetimiba	Con estatinas	10 meses	18 a < 80 años que no tomen estatinas, en ayuno LDL < 150 mg / dl; TG en ayunas < 400 mg / dl.	Intolerancia a estatinas; IC NYHA III o IV; HT / arritmia cardíaca, DM1 / DM2 / hiipo / hipertiroidismo no controla-do.
EBBINGHAUS (N=1972)	Activo, sin reclutación	Doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Placebo	Con estatinas	38 meses	Aleatorizados dentro del estudio FOURIER.	Diagnóstico actual o pasado de demencia o deterioro cognitivo leve (DCL).
DESCARTES (N=905)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Ezetimiba	Con estatinas	22 meses	LDL en ayuno > 75 mg / dl, con antecedentes de tto. hipolipemiente, TG < 400 mg / dl.	IC NYHA clase III o IV infarto de miocardio, angina inestable; HT / DM1 / DM2 no controlados.
THOMAS-1 (N=149)	Completado	Aleatorizado, dosis única de evolocumab	Evolocumab	Sin estatinas	5 meses	En ayunas LDL > 85 mg / dl y TG < 400 mg / dl; tratados con estatinas.	IC NYHA III o IV Arritmia cardíaca / HT / DM1 / DM2 / hiipo / hipertiroidismo no controlados.
THOMAS-2 (N=164)	Completado	Aleatorizado, dosis única de evolocumab	Evolocumab	Sin estatinas	6 meses	En ayuno LDL > 85 mg / dl y TG < 400 mg / dl; tratados con estatinas.	IC NYHA III o IV; arritmia cardíaca / HT / DM1 / DM2 / hiipo / hipertiroidismo no controlados.
YUKAWA-2 (N=409)	Completado	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Placebo	Con estatinas	22 meses	Japoneses 20-85 años, alto riesgo CV; en ayuno > LDL 100 mg / dl y TG < 400 mg / dl.	IC NYHA III o IV; arritmia cardíaca / HT / DM1 / DM2 / hiipo / hipertiroidismo no controlados.
GLAGOV (N=970)	Activo, sin reclutación	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Evolocumab/ Placebo	Sin estatinas	26 meses	En ayuno tienen LDL > 80 mg / dl con / sin FR adicionales, o LDL > 160 mg / dl en presencia de 1 mayor o 3 FR menores; evidencia de enfermedad coronaria.	NYHA III o IV; accidente cerebrovascular hemorrágico conocido; HT no controlada; TG en ayunas > 400 mg / dl en el cribado; DM1 / DM2 mal controlada en el cribado; moderada-severa disfunción renal en el cribado.

### BIBLIOGRAFÍA

- About the ODYSSEY program - Odyssey [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: [http://www.odysseytrials.com/web/about\\_odyssey\\_program](http://www.odysseytrials.com/web/about_odyssey_program)
- Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/>
- Luengo-Fernández E. Tratamiento lipídico en la guía europea de dislipemias. Rev Española Cardiol Supl [Internet]. Elsevier; 2012 Jan 10 [cited 2015 Dec 21];12(Supl.C):19–25. Available from: <http://www.revescardiol.org/es/tratamiento-lipidico-guia-europea-dislipemias/articulo/90200650/>
- Técnica F, Las ORDE, Del C. Anexo y ficha técnica o resumen de las características del producto 1. 2014;1–41. Available from: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx\\_132812\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_es.pdf)